



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO



“PROTEÍNA C REACTIVA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL
EMBARAZO COMO PREDICTOR DE PARTO PRETERMINO EN
PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DEL PERIODO
DEL 01 JULIO 2016 AL 30 JUNIO 2017”

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

NAYELY CRUZ GARCÍA

ASESOR DE TESIS:

PATRICIA VILLANUEVA OCAMPO

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

MEDICINA MATERNO-FETAL

CIUDAD UNIVERSITARIA , CD,MX.,

JULIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1.

TITULO DE TESIS

Proteína C reactiva en el segundo trimestre del embarazo como predictor de parto pretérmino en pacientes del Hospital Juárez de México del periodo de 01 de Julio 2016 al 30 de Junio 2017

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. José Manuel Conde Mercado
Titular de la Unidad de Enseñanza

Dr. Juan Jiménez Huerta
Profesor titular del curso universitario

Dra. Patricia Villanueva Ocampo
Asesor de Tesis

NÚMERO DE REGISTRO: HJM 0187/16-R

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, ya que todo lo que he alcanzado ha sido fruto de la educación y valores inculcados por ellos, por darme su respaldo siempre en cada decisión tomada y a lo largo del camino al que me ha conducido cada una de ellas. Por su amor incondicional y esfuerzo inigualable para brindarme todos los medios necesarios en la búsqueda de mis objetivos.

A Anibal por ser mi sostén a lo largo de este camino, por siempre impulsarme a ir en busca de más y a dar lo mejor de mi. Por ser una fuga de la realidad en los momentos difíciles y aligerarme la carga, recordándome el verdadero valor de las cosas. Por confiar en mi hasta el punto de hacérmelo creer y hacerme crecer. Por ser mi paz y llenarme de amor cada momento.

A cada uno de mis compañeros quienes recorrieron este camino a mi lado, siempre ofreciendo su apoyo y hermandad incondicional, por hacer más ligero el paso de los días. Por todas las risas y momentos compartidos, dejando una parte de si mismos alojada en mi corazón.

A mis maestros por perseguir nuestro aprendizaje, por su tiempo y paciencia para crear un cambio en nuestra actitud y conocimiento y por compartir su experiencia desinteresadamente.

ÍNDICE

<i>Parte</i>		<i>Página</i>
	1. Título	2
	Agradecimientos	4
	Índice	5
	Abreviaturas, siglas y acrónimos	6
	Índice de tablas	7
	Lista de figuras	7
	2. Marco Teórico	8
	3. Justificación	30
	4. Pregunta de investigación	32
	5. Hipótesis	33
	6. Objetivos	34
	7. Metodología	35
	8. Análisis e interpretación de resultados	41
	9. Recursos	42
	10. Aspectos éticos	43
	11. Aspectos de bioseguridad	44
	12. Cronograma de actividades	45
	13. Resultados	46
	14. Discusión	52
	15. Conclusiones	54
	16. Bibliografía	55
	17. Anexos	59

ABREVIATURAS, SIGLAS, Y ACRÓNIMOS

<i>Siglas</i>	<i>Descripción</i>
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
AUC	Área bajo la curva
CHR	Hormona liberadora de la corticotropina
DHEA	Dehidroepiandrosterona
dL	Decilitro
gr	Gramos
HHA	Hipotálamo-hipófisis-adrenal
IL	Interleucina
mg	Miligramos
PP	Parto pretérmino
TNF	Factor de necrosis tumoral
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Descripción	Página
Tabla 1	Antecedentes de riesgo para PP	47
Tabla 2	Coordenadas de la curva ROC con todos los puntos de corte posibles para PCR y sus respectivas sensibilidades y 1-Especificidad	50
Tabla 3	Valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de diferentes puntos de corte de PCR para predicción de PP	51

ÍNDICE DE FIGURAS

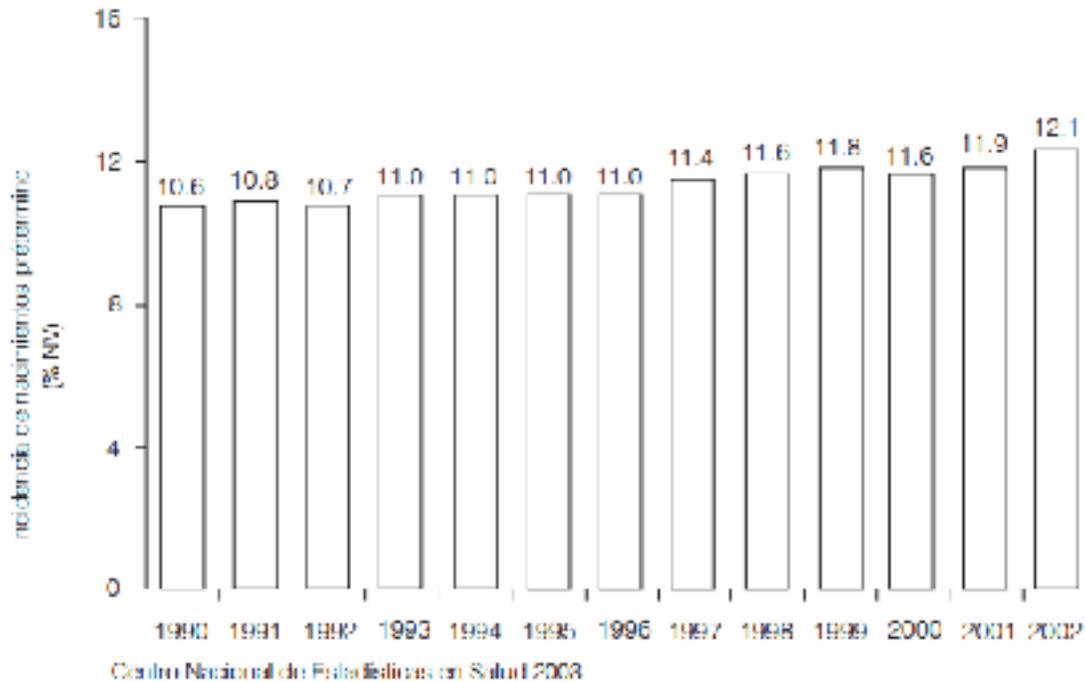
Figura	Descripción	Página
Figura 1	Comparación de características gineco-obstétricas entre pacientes con y sin parto pretérmino	46
Figura 2	Comparación de las concentraciones séricas de PCR entre pacientes con PP y parto a término	48
Figura 3	Área bajo la curva (AUC) de PCR para predecir PP	49

PARTO PRETERMINO

El parto pretérmino se define como aquel que tiene lugar a partir de la semana 20.1 y la 36.6 semanas de gestación o con un peso igual o mayor de 500gr y que respira o manifiesta signos de vida¹. Esto acontece, aproximadamente en el 12.7% de todos los nacimientos².

Cada año, cerca de 1.1 millones de neonatos mueren por complicaciones de parto pretermino de acuerdo a lo estimado en 2010. El nacimiento pretérmino es actualmente la segunda causa a nivel mundial de muerte antes de los 5 años, después de la neumonía, disminuyendo su tasa mas lento que esta última y en algunos países incluso ha ido aumentando. El parto pretérmino es el principal factor de riesgo de 393,000 muertes asociadas a infecciones y contribuye a problemas del crecimiento a largo plazo, así como una importante morbilidad cognitiva, visual y de aprendizaje. Se estima que 15 millones de bebés nacieron prematuros en 2010, 5% de éstos antes de las 28 semanas de gestación. Las estadísticas muestran que en 65 países incluidos en las metas de desarrollo del milenio, las tasas de parto pretérmino han aumentado durante las últimas 2 décadas³.

Son tres factores los principales responsables del aumento en la frecuencia: 1) El dramático incremento en los embarazos múltiples, como consecuencia de las técnicas de fertilización asistida, 2) Los cambios en la conducta obstétrica entre las 34 y 36 (inducción del parto en la ruptura prematura de membranas) y 3) El aumento en las intervenciones obstétricas a edades tempranas de la gestación².



En la mayoría de casos, desconocemos la causa desencadenante. Otras veces, existe una razón más o menos obvia (gestación múltiple, polihidramnios) que explica la aparición de la dinámica uterina. En otras ocasiones, podemos identificar focalidad infecciosa en el organismo (pielonefritis, apendicitis). Pero la causa conocida más frecuente es la infección/inflamación intraamniótica subclínica, presente, según datos del Hospital Clínic (2008-2013), en un 18% del total de mujeres que ingresan por amenaza de parto prematuro⁴.

Factores de riesgo

Existen muchos factores de riesgo para el parto pretérmino y muchas rutas para desencadenar la cascada de eventos que culminan en el nacimiento. El parto pretérmino ocurre cuando los factores locales uterinos, estimulan prematuramente la cascada o cuando los factores inhibitorios que mantienen la quiescencia uterina fallan prematuramente. Los 4 factores mas importantes para el parto pretérmino son: infección intrauterina, hemorragia decidual, sobredistensión uterina y estrés fetal o materno. La insuficiencia uteroplacentaria, respuesta inflamatoria

aumentada, factores hormonales, insuficiencia cervical y la predisposición genética también juegan un papel importante³.

Idealmente, la identificación de los factores de riesgo modificables y no modificables de parto pretérmino antes de la concepción o en etapas tempranas del embarazo, permite realizar intervenciones que ayudan a prevenir esta complicación. Sin embargo pocas intervenciones han demostrado prolongar el embarazo en mujeres con riesgo³.

- Antecedente de parto pretérmino espontáneo

Es el principal factor de riesgo para recurrencia, la cual ocurre a la misma edad gestacional. Las mujeres con mayor riesgo son aquellas que cuentan con historia de múltiples partos pretérmino⁶.

La frecuencia de recurrencia es del 14-22% luego de un parto pretérmino, 22% luego de dos y 42% luego de tres. Los nacimientos de término disminuyen el riesgo de parto pretérmino en los siguientes embarazos⁶.

El riesgo de recurrencia en el parto pretérmino temprano es de gran importancia, dada su alta mortalidad y morbilidad. Se calcula que en el 5-7% de las mujeres que tuvieron un parto pretérmino entre la semana 23-27, el siguiente parto ocurrió antes de la semana 28. En comparación, el riesgo en una mujer sin antecedente de parto prematuro es del 0.2-0.8%⁶.

Un parto pretérmino por embarazo gemelar se asocia a mayor riesgo de parto pretérmino en el siguiente embarazo, principalmente si ocurrió antes de las 34 semanas⁵.

- Antecedente de aborto

Se realizó una revisión sistemática del embarazo posterior a un aborto inducido, encontrando que las mujeres con antecedente de aborto inducido tuvieron un

pequeño pero estadísticamente significativo aumento en el riesgo de parto pretérmino (8.7 Vs 6.8)⁷. Las pacientes con antecedente de aborto espontáneo, especialmente si fueron de segundo trimestre, también se observa aumento del riesgo⁵.

- Intervalo corto entre embarazo

Un periodo intergenésico menor de 6 meses se ha asociado a un aumento en el riesgo de parto pretérmino. En un estudio de 263 mujeres con parto pretérmino, un periodo intergenésico menor de 6 meses se asoció al triple de riesgo de parto antes de las 34 semanas de gestación⁵.

- Factores genéticos

El polimorfismo genético parece contribuir al riesgo de parto pretérmino. Se han identificado los genes de susceptibilidad genética a parto pretérmino, sin embargo probablemente los factores epigenéticos y ambientales intervengan en mayor grado que el genotipo materno⁵.

Los partos pretérmino son más frecuentes en algunos grupos raciales, así como en mujeres con una familiar de primer grado con el antecedente y aquellas nacidas de un parto pretérmino⁵.

El genotipo paterno no juega un papel significativo en el parto pretérmino.

- Raza negra no hispana

En los Estados Unidos, los negros no hispanos tienen una tasa mayor de parto pretérmino que los blancos no hispanos. En un meta-análisis que incluyó 26 millones de nacimientos, la tasa de parto pretérmino fue menor en aquellas parejas con ambos padres blancos y fue aumentando progresivamente (madre y padre blancos, madre blanca y padre negro, madre negra y padre blanco, madre negra y padre negro). Esto puede relacionarse a los factores genéticos y ambientales⁸.

También el riesgo de recurrencia de parto pretérmino se ve afectada. En mujeres con parto entre la semana 20-31, la frecuencia de un segundo nacimiento pretérmino a la misma edad gestacional fue de 13.4 en negras y 8.2 en blancas. Para la edad gestacional entre 32-36 semanas, la frecuencia fue de 3.8 y 1.9 respectivamente⁸.

La raza materna parece influir en su microbioma y la flora bacteriana vaginal, creando una respuesta inflamatoria aumentada y provocando parto pretérmino o ruptura prematura de membranas. Así mismo una respuesta inmune pobre puede crear el ambiente propicio para el ascenso de las infecciones y sus consecuencias⁸.

- Edad

La tasa de parto pretérmino es mayor en los extremos de la vida materna. La falta de madurez psicológica y factores socioeconómicos pueden influir en madres jóvenes y la presencia de morbilidades y obesidad pueden influir en las madres de edad avanzada⁵.

- Cirugía cervical

El cono cervical y los procedimientos con electrocirugía para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial se han asociado a aumento del riesgo de aborto del segundo trimestre y parto pretérmino. Los posibles mecanismos incluyen la pérdida de la fuerza tensil por pérdida de estroma cervical, aumento en la susceptibilidad para infección por pérdida de glándulas y la pérdida de plasticidad cervical⁵.

- Malformaciones uterinas congénitas

En mujeres con malformaciones uterinas congénitas, la magnitud del riesgo para parto pretérmino dependen de la anormalidad específica⁵.

- Malformaciones uterinas adquiridas

Mujeres con miomatosis tienen un ligero aumento de riesgo para aborto y parto pretérmino. Un mioma grande, mayor de 5cm o miomas múltiples parecen representar mayor riesgo. La localización submucosa es la que representa mayor riesgo⁹.

- Condiciones médicas crónicas

Las condiciones médicas maternas pueden provocar complicaciones durante el embarazo y llevar a la interrupción del mismo por indicación materna, incluso aumenta el riesgo de parto pretérmino espontáneo. Se incluyen la hipertensión arterial, insuficiencia renal, diabetes mellitus, enfermedades auto inmunes y anemia⁵.

- Antecedente de muerte súbita del recién nacido en producto anterior

Parece ser un factor de riesgo para presentación de parto pretérmino en el siguiente embarazo¹⁰.

- Reproducción asistida

Los embarazos logrados por reproducción asistida, tienen mayor riesgo de parto pretérmino, aún en ausencia de embarazo múltiple. El aumento en el riesgo se puede asociar a los factores maternos que la llevaron a la infertilidad y a los procedimientos realizados durante la fertilización⁵.

- Gestación múltiple

Los embarazos múltiples representan solo 2-3% de todos los nacimientos, sin embargo 17% de los nacimientos antes de las 37 semanas y 23% de los nacimientos antes de las 32 semanas. El mecanismo del parto pretérmino en los embarazos de alto orden fetal se debe a la sobredistensión uterina⁵.

El ambiente endocrinológico producido por la superovulación también puede jugar un papel importante. Los embarazos múltiples producen cantidades mayores de estrógeno, progesterona y esteroides sexuales en comparación con los embarazos únicos. El aumento en la producción de esteroides puede ser un factor precipitador del parto pretérmino. El nivel aumentado de relaxina que se asocia a la superovulación puede causar incompetencia cervical y posterior parto pretérmino¹¹.

- Sangrado durante el primer trimestre

El sangrado al inicio del embarazo se asocia a hemorragia decidual y aumento en el riesgo de parto pretérmino tanto espontáneo como inducido. Los embarazos con sangrado del primer trimestre se asocian a mayor riesgo de ruptura prematura de membranas, desprendimiento de placenta y preeclampsia severa. Las mujeres con sangrado persistente y sangrado en el segundo trimestre, tienen mayor riesgo de complicaciones que aquellas con un episodio aislado en primer trimestre¹².

La hemorragia decidual resulta en liberación de factor tisular, el cual dispara la formación de trombina local. La formación de trombina decidual se ha asociado a mayor expresión de citoquinas y tirosin cinasa, factores que se relacionan con parto pretérmino inducido por preeclampsia, desprendimiento de placenta o restricción del crecimiento fetal¹².

- Cérvix corto

Hay una relación inversamente proporcional entre la longitud cervical medida por ultrasonido vaginal entre las semanas 16-28 y la edad gestacional al nacimiento⁵.

- Infección

Múltiples estudios han demostrado la asociación entre infección/inflamación y el parto pretérmino mediado por prostaglandinas. Las observaciones más consistentes provienen de estudios realizados por patólogos, quienes describen la

evidencia histológica de corioamnioitis en la placenta de 20-75% de los partos pretérmino y cultivos de membranas positivos en 30-60% de estas pacientes¹³.

- Bacteriuria asintomática

No está claro aún si la bacteriuria asintomática es un factor de riesgo aislado para parto pretérmino¹⁴.

- Enfermedad periodontal

Dos revisiones sistemáticas han reportado asociación entre la enfermedad periodontal y el parto pretérmino espontáneo, sin embargo estos estudios usaron diferentes criterios para enfermedad periodontal y no tienen una muestra significativa. Bacterias orales que se asocian a enfermedad periodontal y a parto pretérmino son: *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* y *Fusobacterium nucleatum*¹⁵.

Una teoría razonable es que la enfermedad periodontal es un marcador de individuos que tienen predisposición genética a una reacción inflamatoria sistémica o local exagerada, lo cual resulta en dos eventos: parto pretérmino y enfermedad periodontal. Estos individuos pueden también tener una respuesta exagerada a las bacterias vaginales, provocando producción de citoquinas que llevan a ruptura prematura de membranas y parto pretérmino¹⁵.

La enfermedad periodontal y el parto pretérmino pueden estar ligados epidemiológicamente pero no causalmente¹⁵.

- Infección del tracto genital

Múltiples estudios han reportado la asociación entre parto pretérmino y las infecciones del tracto genital, incluyendo estreptococo del grupo B, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Syphilis*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma species*, *Haemophilus influenzae*¹⁶.

- Ocupación

La relación entre el parto pretérmino y las actividades laborales maternas aún no ha sido bien establecida. En un meta-análisis de 21 estudios, incluyendo 146,457 mujeres, se encontró que el factor más relacionado con parto pretérmino era la fatiga laboral acumulada¹⁷. En otro estudio de casos-controles realizado en Europa se observó que las mujeres empleadas que trabajan más allá de 42 horas a la semana, las que se mantienen de pie mas de 6 horas al día y las que tienen baja satisfacción laboral, tienen mayor riesgo de parto pretérmino¹⁸.

- Ejercicio

En múltiples estudios de cohorte y aleatorizados, se ha encontrado que el ejercicio durante el embarazo parece no aumentar el riesgo de parto pretérmino¹⁹.

- Coito

El contacto sexual no es un factor de riesgo para parto pretérmino⁵.

- Tabaquismo

Existe moderada relación con el riesgo de parto pretérmino, esto se puede deber al aumento en las tasas de complicaciones asociadas al tabaquismo, tales como desprendimiento de placenta, placenta previa, ruptura prematura de membranas y restricción de crecimiento intrauterino⁵.

- Drogadicción

El uso de sustancias por parte de la madre aumenta el riesgo de parto pretérmino, sin embargo es difícil separar el riesgo que se atribuye a la sustancia, de los otros factores presentes en estas pacientes. En un estudio, mujeres con uso de cocaína tuvieron 4 veces mayor riesgo de parto pretérmino. En mujeres con uso de múltiples sustancias, el riesgo de parto pretérmino se reportó de hasta 25-63%²⁰.

- Dieta

Mujeres con adecuado estado nutricional e índice de masa corporal normal tienen una mejor evolución del embarazo. Hay evidencia de que la desnutrición materna resulta en parto pretérmino⁵.

- Estrés

Muchas mujeres reportan haber sufrido al menos una experiencia estresante en el año previo a un parto pretérmino. La asociación entre el estrés y el parto pretérmino está biológicamente probado. Existe evidencia de que el estrés fetal o materno activa células en la placenta, decidua y membranas maternas para producir hormona liberadora de corticotropina (CRH). La CRH puede estimular la producción local de prostaglandinas, lo cual inicia las contracciones uterinas. El análisis de la información es complicado por la dificultad para cuantificar el estrés materno²¹.

- Control prenatal deficiente

La ausencia de control prenatal se ha identificado claramente como un factor de riesgo para parto pretérmino, sin embargo no es claro si su asociación es causal o marcador de otros factores que contribuyen⁵.

- Factores de riesgo paternos

Ningún factor de riesgo paterno desarrolla parto pretérmino. El antecedente de partos pretérmino con otras parejas o el antecedente familiar no son factores de riesgo⁵.

Etiología

Aproximadamente 70% de los nacimientos pretérmino ocurren de manera espontánea como resultado de trabajo de parto pretérmino (45%) o ruptura prematura de membranas(25%), el 30% restante abarca los casos inducidos por condiciones maternas o fetales²².

De acuerdo con las evidencias clínicas y de laboratorio, parece que existen ciertos procesos patológicos que llevan a una vía en común, dando como resultado el parto pretérmino. Estos 4 procesos son:

- 1) Activación prematura del eje hipotálamo – hipófisis – adrenal (fetal o materna)
- 2) Respuesta inflamatoria aumentada
- 3) Desprendimiento (hemorragia decidual)
- 4) Distensión uterina patológica

Estos procesos suelen desarrollarse mucho tiempo antes de evidenciarse el trabajo de parto pretérmino o la ruptura prematura de membranas²².

- Activación del eje Hipotálamo – Hipófisis – Adrenal

El estrés es un elemento que activa una serie de respuestas fisiológicas adaptativas en los compartimentos materno y fetal. La activación prematura del eje, puede iniciar el parto pretérmino. Los estresantes físicos y psicológicos maternos, incluyendo la ansiedad y la depresión, pueden activar el eje HHA y han sido asociados con un discreto aumento de la tasa de parto pretérmino²¹.

En un estudio de cohorte prospectivo se estudió a mujeres con síntomas depresivos durante el embarazo, se encontró que estas mujeres tienen el doble de riesgo de parto pretérmino. Además el riesgo de parto pretérmino aumento de acuerdo a la severidad de estos síntomas, sugiriendo un efecto dosis-respuesta²³.

La activación prematura del eje fetal, puede causada por el estrés de una vasculopatía útero-placentaria y tiene mayor relación con la presentación de un nuevo parto pretérmino que el estrés materno. De acuerdo a un estudio, el parto pretérmino espontáneo antes de las 35 semanas, se asocia de 4 a 7 veces más con daño vascular placentario, sangrado y falla en la conversión fisiológica de las arterias espirales maternas²⁴. En un segundo estudio se reporta que la

preeclampsia severa está asociada a tres veces más riesgo de parto pretérmino espontáneo. En un tercer estudio se encontró que las mujeres primigestas que terminaron en parto pretérmino, tuvieron mayor riesgo de desarrollar parto pretérmino, preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino en el siguiente embarazo²⁴.

Los mecanismos por los cuales la activación del eje lleva a un parto pretérmino incluyen: Mayor producción y liberación placentaria de hormona liberadora de corticotropina, la cual parece programar el reloj placentario. Mayor liberación fetal de hormona adrenocorticotropa, la cual estimula producción de los compuestos estrogénicos placentarios que pueden activar al miometrio e iniciar las contracciones²⁵.

- Hormona liberadora de corticotropina (CRH)

Juega un papel importante tanto en el parto de término, como en el pretérmino. La CRH se libera en el hipotálamo, pero durante el embarazo también se expresa en la placenta y en el trofoblasto, amnios y células deciduales. Estimula la secreción de ACTH en la Hipófisis, la cual promueve la liberación de cortisol adrenal. En el eje hipotálamo hipofisis adrenal materno, el cortisol inhibe la CRH y ACTH por medio de feedback negativo²¹.

En contraste, el cortisol estimula la liberación de CRH en la membrana decidua, esto lleva a la activación fetal y materna del eje hipotálamo hipofisis adrenal, estableciendo un potente feedback positivo²¹.

La CRH estimula la producción de prostaglandinas en el amnios, corion y decidua y a su vez las prostaglandinas estimulan la liberación de CRH, creando un segundo feedback positivo²¹.

Se cree que en el embarazo la madurez del eje fetal ocurre en el segundo trimestre y causa un aumento fisiológico de la secreción de CRH placentaria. Los

efectos de la CRH aumentan al final de la gestación por disminución de su proteína fijadora. También hay evidencia de que la CRH por sí misma puede aumentar la activación miometrial²¹.

Si esta secuencia de eventos se presenta a etapas tempranas del embarazo, se presenta parto pretérmino. Esto se observó en un estudio de cohorte prospectivo en el que se midió el nivel sérico de CRH entre la semana 17-30 de gestación en 860 mujeres embarazadas. El nivel de CRH en los embarazos que terminaron en parto pretérmino fue del doble en comparación con las mujeres quienes tuvieron un parto de término²⁵.

- Estrógenos

La activación del eje hipotálamo hipofisis adrenal fetal también provoca parto pretérmino a través de una vía en la que intervienen los estrógenos. La secreción hipofisiaria de ACTH fetal, estimula la síntesis adrenal de dehidroepiandrosterona sulfato, la cual es convertida a 16- hidroxidehidroepiandrosterona sulfato en el hígado fetal. La CRH placentaria también puede estimular la producción adrenal de DHEA directamente. La placenta convierte este precursor en estrona, estradiol y estriol que en presencia del receptor de estrógenos alfa, activa al miometrio aumentando las uniones gap, los receptores de oxitocina, la actividad de prostaglandinas y enzimas responsables de la contracción muscular (calmodulina, quinasa de cadena ligera de miosina)²⁶.

- Infección e inflamación

La inflamación es un proceso muy bien coordinado destinado a proteger al individuo. Cuando está bajo control resulta beneficiosa, pero cuando se pierde el control, puede ser peligrosa. Hay evidencia clínica y por laboratorio de la relación entre parto pretérmino espontáneo y la presencia de patógenos sistémicos y genitourinarios²².

En un estudio retrospectivo de 199,093 nacimientos, 2.5% de las pacientes cursaron con bacteriuria asintomática, lo cual se asoció a parto pretérmino, a su vez el diagnóstico y tratamiento de la bacteriuria asintomática redujo el riesgo de P parto pretérmino¹⁴.

En otro estudio de 759 mujeres en 1er trimestre del embarazo se analizó la flora vaginal, en aquellas con flora vaginal normal hubo 75% menos riesgo de nacimiento antes de las 35 semanas. La ausencia de lactobacillus y la presencia de vaginosis bacteriana se asociaron al doble de riesgo para parto pretérmino, la presencia de cocos gram positivos se asoció a tres veces más riesgo¹⁶.

La corioamnioitis clínica y subclínica es más común en nacimientos pretérmino, pudiendo representar hasta el 50% de los casos de parto pretérmino antes de las 30 semanas de gestación. Estos estudios sugieren que el desorden en la inmunidad innata o adquirida son la causa del trabajo de parto pretérmino asociado a inflamación, más que la presencia de bacterias en el tracto genital¹³.

- Bacterias

Además de la respuesta inflamatoria que se genera, las bacterias juegan un papel directo en la patogénesis del parto pretérmino. Algunos organismos como pseudomonas, estafilococos, estreptococos, bacteroides y enterobacter, producen proteasas, colagenasas y elastasas que pueden degradar las membranas fetales. Las bacterias también producen fosfolipasa A2 y endotoxina, sustancias que estimula las contracciones uterinas y pueden causar parto pretérmino²².

- Mediadores proinflamatorios no relacionados a infección

Factores no infecciosos como la hipoperfusión placentaria, también parece aumentar la producción de mediadores proinflamatorios. Este puede ser otro mecanismo por medio del cual existe un ligero aumento en el riesgo de parto pretérmino en productos con restricción de crecimiento intrauterino. Además existe evidencia de que el estrés psicológico puede disregular el proceso inflamatorio,

llevando a elevación en el nivel de citoquinas inflamatorias en sangre y respuesta inflamatoria exagerada²⁷.

- Hemorragia decidual

El sangrado transvaginal proveniente de hemorragia decidual se asocia a un alto riesgo de parto pretérmino y ruptura prematura de membranas. La hemorragia decidual se origina de vasos sanguíneos dañados y se presenta clínicamente como sangrado transvaginal o formación de un hematoma retroplacentario. En un estudio de casos controles en 341 pacientes, se encontró que el sangrado transvaginal durante el embarazo, aumenta el riesgo de ruptura prematura de membranas hasta siete veces²⁸.

En otro estudio, la hemorragia decidual oculta se presentó en 38% de las pacientes con parto pretérmino entre las semanas 22-32 de gestación asociado a ruptura prematura de membranas, estos hallazgos únicamente fueron encontrados en el 0.8% de los embarazos a término²⁹.

El parto pretérmino está altamente relacionado con la hemorragia y el daño a las arterias espirales. El polimorfismo que predispone a vasculopatía decidual, trombosis y desprendimiento de placenta, predispone a parto pretérmino. El desarrollo de ruptura prematura de membranas relacionada con desprendimientos, puede estar asociada a las altas concentraciones deciduales de factor tisular, el mediador primario de la hemostasia³⁰.

El desprendimiento se puede acompañar de un proceso inflamatorio en ausencia de infección. Hay evidencia de que las proteasas y las cadenas libres de hemoglobina activan la inmunidad innata y se refuerza el proceso inflamatorio, llevando a ruptura prematura de membranas y parto pretérmino³¹.

La trombina es un potente inductor de IL-8 en las células deciduales, relacionándose con los infiltrados densos de neutrófilos observados en los

desprendimientos asociados a ruptura prematura de membranas en ausencia de infección. La hemorragia decidual provoca una generación local intensa de trombina. Factores hormonales como la progesterona juegan un papel importante como moduladores¹².

La trombina también induce la síntesis de elementos del sistema fibrinolítico en las células deciduales. En estudios de laboratorio, se encontró que pequeñas cantidades de trombina, producidas durante la coagulación, aumentan la frecuencia, intensidad y tomo de las contracciones miométriales. Sin embargo la función de la liberación de trombina en el sitio de hemorragia decidual, es mantener la hemostasia y no directamente estimular contracciones uterinas³².

- Distensión uterina patológica

Los embarazos múltiples, el polihidramnios y otras causas de distensión uterina excesiva son factores de riesgo conocidos para parto pretérmino. El estiramiento del miometrio induce formación de uniones gap, aumento de los receptores de oxitocina y producción de citoquinas inflamatorias y prostaglandinas y de cadena ligera de miosina, los cuales son eventos críticos para predecir contracciones uterinas y dilatación cervical. La distensión del miometrio también aumenta la expresión de genes con un papel importante en la colagenolisis e inflamación³³.

- Cambios cervicales

La incompetencia cervical se refiere a la dilatación patológica del cérvix, sin relación con el trabajo de parto y que lleva a pérdidas del embarazo en etapas previables, así como parto pretérmino. El cerclaje puede ser útil en algunos casos³⁴.

La incompetencia cervical asociada a factores intrínsecos del cérvix no es tan común. Lo más común es el acortamiento progresivo del cérvix que resulta en activación de las vías inflamatorias en un punto de la gestación en la que la quiescencia uterina, el líquido amniótico, las membranas fetales y la actividad

antiproteasa decidual, se encuentran al máximo. Las modificaciones cervicales parecen presentarse sin actividad uterina o ruptura prematura de membranas³⁵.

PROTEÍNA C REACTIVA

La proteína C reactiva (PCR) es un pentámero conformado por cinco subunidades polipeptídicas idénticas y tiene un peso molecular aproximado de 105 kD. Se produce sobre todo en el hígado por acción de la interleucina (IL-6) y otras citocinas proinflamatorias (en particular el factor de necrosis tumoral [TNF-alfa] e IL-1) como parte de la respuesta de fase aguda. La PCR constituye un marcador muy sensible de inflamación o daño tisular y su concentración en el suero puede incrementarse con rapidez en respuesta a una gran variedad de estímulos. En condiciones normales, no se encuentra presente en el torrente sanguíneo³⁶.

La proteína C reactiva fue la primera proteína de fase aguda que se describió y su nombre deriva de su capacidad para precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*. La respuesta de fase aguda es un fenómeno fisiopatológico de emergencia, que aparece al desequilibrarse ciertos mecanismos homeostáticos³⁶.

La PCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular, infecciones, procesos inflamatorios y neoplasias. Es producida principalmente por los hepatocitos y su expresión está regulada por proteínas producidas por las distintas poblaciones celulares del sistema inmune denominadas citocinas, como las pro-inflamatorias interleucina 1 (IL-1) e IL-6 y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α)³⁶.

La proteína C reactiva pertenece a una familia de proteínas cíclicas pentaméricas llamadas pentraxinas. A pesar de ser moléculas altamente conservadas en el proceso evolutivo, entre las PCRs de las diversas especies, existen diferencias estructurales derivadas de su glucosilación diferencial y funcionales, como la

capacidad del organismo de regular la síntesis basal y de fase aguda de la proteína o de ésta de activar al complemento. Debido a estas diferencias es necesario tener extremo cuidado para realizar extrapolaciones de resultados obtenidos en modelos animales al humano³⁶.

En individuos donadores sanos, la concentración media de PCR es de 0.8 mg/L mientras que durante un estímulo de fase aguda, estos niveles pueden incrementar hasta más de 10,000 veces su valor normal, con la síntesis de novo en hígado. En estas condiciones, las concentraciones séricas comienzan a elevarse a las 6 horas (momento en el cual pueden detectarse concentraciones de hasta 5 mg/L), alcanzando sus niveles máximos aproximadamente 48 horas después del estímulo inicial³⁶.

La vida media en plasma de la proteína C reactiva es relativamente corta (aproximadamente de 20 horas) pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no es afectada por la ingestión de alimentos ni presenta variación circadiana; en contraste con las proteínas de coagulación y demás proteínas de fase aguda. Es decir, su índice de producción es lo único que determina los niveles circulantes de PCR, por lo tanto estos reflejan directamente la intensidad de los procesos patológicos que estimulan su síntesis³⁶.

Una vez que el estímulo que promovió su producción cesa por completo, la concentración en circulación de la PCR disminuye rápidamente hasta alcanzar sus niveles basales. Se ha observado que los niveles séricos de PCR tienden a incrementar con la edad probablemente como reflejo de algún incremento en la incidencia de procesos inflamatorios subclínicos o el incremento de fenómenos apoptóticos (muerte celular no necrótica por digestión del material genético). Por otro lado, se conoce desde hace varios años que las mujeres por lo general presentan niveles más elevados en circulación que los varones (Hutchinson et al, 2000).

La PCR se une con gran afinidad a los residuos de fosfocolina (componente de la membrana celular de muchos procariontes y de casi la totalidad de los eucariontes), así como a algunos otros ligandos autólogos y extrínsecos, lo que provoca la agregación o precipitación de aquellas estructuras celulares o moleculares que poseen estos ligandos.

Algunos de estos ligandos autólogos incluyen a componentes de células apoptóticas o de membranas celulares dañadas, como diversos fosfolípidos o partículas pequeñas de ribonucleoproteínas y a lipoproteínas plasmáticas nativas o modificadas. Los ligandos extrínsecos incluyen a ciertos grupos de glucanos, fosfolípidos y componentes capsulares o somáticos de microorganismos como bacterias, hongos y parásitos³⁶.

Un papel fisiológico fundamental de la PCR es su participación en la eliminación de materiales autólogos incluyendo a los fosfolípidos oxidados y a las células apoptóticas. La mayoría de las células de la respuesta inmune tienen una vida media muy corta, y millones de células apoptóticas requieren ser eliminadas diariamente. El conjunto de las proteínas séricas conocidas como pentraxinas ha sido implicado en la remoción de dichas células durante procesos inflamatorios. En particular, se ha observado que un aumento en los niveles séricos de PCR tiene importantes efectos en la fagocitosis de las células apoptóticas.

La PCR participa en este proceso mediante diversos mecanismos. En primer lugar, amplifica la activación de la vía clásica del complemento debido a su capacidad de unirse a la lisofosfocolina presente en las membranas de las células apoptóticas una vez que éstas han presentado alteraciones en su organización. En segundo lugar, inhibe el ensamble de los componentes terminales del complemento (C5-C9) atenuando la formación del complejo de ataque a la membrana en la superficie de las células apoptóticas y protegiéndolas de los procesos de lisis y necrosis. Por último opsoniza, es decir recubre, junto con el componente C3 del complemento, las superficies de las células apoptóticas, lo

que favorece su fagocitosis por los macrófagos activados. Todo ello es importante puesto que las células apoptóticas inducen la expresión de citocinas anti-inflamatorias como la TGF.

En contraste, las células necróticas promueven la síntesis de citocinas pro-inflamatorias que conllevan al desarrollo de respuestas inmunológicas adquiridas. Por lo tanto, estos mecanismos trabajan en concierto para llevar a cabo la remoción de células apoptóticas en un contexto anti-inflamatorio, manteniendo un perfil de citocinas antagonista a una respuesta pro-inflamatoria. Esto explica en gran medida que algunas deficiencias en la vía clásica del complemento y de ciertas pentraxinas den lugar a una remoción deficiente de células apoptóticas y a un incremento en los procesos de necrosis con características similares a una respuesta de tipo autoinmunitaria (Gershow et al, 2000).

Diversas observaciones han sugerido que muchos de los marcadores inflamatorios (en particular la PCR) asociados con el riesgo elevado para desarrollar eventos coronarios agudos no está promovido únicamente por procesos inflamatorios infecciosos o por daño tisular. Por ejemplo, un elevado índice de masa corporal, el síndrome de resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en general se asocian frecuentemente con niveles de PCR mayores a 10 mg/L (Chanbers et al, 2001). Esto se debe al hecho de que los adipocitos son fuente importante para la síntesis de IL-6 y otros factores pro-inflamatorios como derivados del ácido araquidónico.

El uso de anticonceptivos orales y sistémicos (que involucran a todo el cuerpo u organismo, generalizado), y la terapia de reemplazamiento hormonal post-menopausica, también están asociados con un incremento significativo de las concentraciones basales de PCR sin ningún signo de daño tisular e inflamación (Cuchman et al, 1999).

Existen otros factores que parecen incrementar los niveles de PCR circulante, como la enfermedad periodontal, el tabaco, la fibrilación auricular, el consumo de café y el estrés. Por el contrario, se ha observado una disminución de los niveles séricos de PCR relacionada con la pérdida de peso, la ingesta moderada de alcohol y el ejercicio.

PROTEÍNA C REACTIVA Y PARTO PRETÉRMINO

La relación entre PCR y parto pretérmino ha sido analizada y corroborada en más de una ocasión^{37,38}. Se ha establecido su relación con el parto pretérmino idiopático, o sea, aquel que se produce en mujeres que no presentan ningún factor de riesgo de parto pretérmino conocido. En dicho estudio se determinaron concentraciones de 4 mg/L en el suero de las mujeres que finalizaron su embarazo antes del tiempo, además que se estableció una conexión entre una concentración mayor de 2 mg/L de PCR con recién nacidos con bajo peso al nacer³⁹.

Concentraciones elevadas de la proteína, detectadas en suero materno durante el tercer trimestre (28 semanas) se encuentran mayormente relacionadas con parto pretérmino que aquellas detectadas en el primer trimestre o principios del segundo trimestre, afirma un estudio³⁷. Sin embargo otro concluyó que niveles muy elevados de proteína C reactiva en suero materno (más de 8 mg/L) a principios del segundo trimestre de gestación sí guardaban relación con el parto pretérmino⁴⁰.

Lohsoonthorn y otros comprobaron la relación existente entre altos niveles de PCR y parto pretérmino durante el tercer trimestre, e incluso hallaron mayor relación entre ella y un parto antes de las 34 semanas, que con el parto entre la semana 34 y 36³⁶ y otra investigación corroboró dicha relación con un parto antes de las 32 semanas de gestación y hemorragia intraventricular⁴¹.

En la investigación de Petit y Terán las pacientes con niveles de proteína C reactiva elevados parieron antes de los siete días de hospitalización en

comparación con las gestantes que presentaban niveles de PCR normales ⁴⁰. En este estudio el 88 % de los recién nacidos provenientes de madres con niveles elevados de PCR, tuvieron un peso de 2 500 gr. Este estudio concluyó que los niveles elevados de PCR, estaban asociados con parto pretérmino y al fracaso del tratamiento tocolítico y que la PCR podía ser útil como predictor del éxito o fracaso de la terapia tocolítica en la amenaza de parto pretérmino⁴⁰.

La literatura reciente ha identificado a la adiposidad como un factor clave en la inflamación crónica de bajo grado. Un índice de masa corporal más grande está asociado con la elevación de la PCR en hombres adultos, mujeres no embarazadas y mujeres embarazadas. Las mujeres con sobrepeso tienen así mayor probabilidad de tener una inflamación crónica, niveles elevados de PCR y riesgo incrementado de parto pretérmino³⁷. Algunos estudios plantean que su determinación en líquido amniótico³⁹ pero no en plasma^{42,43} está fuertemente asociada con parto pretérmino en mujeres asintomáticas. Mientras otros autores argumentan que su determinación en suero materno sí es válida para predecir esta entidad⁴³. Futuros estudios deben evaluar si los niveles de PCR cambian a lo largo de la gestación y si estos cambios son predictivos de duración gestacional y por lo tanto confirmar si una relación dependiente de dosis entre la PCR y el parto pretérmino es limitado a mujeres con niveles de PCR por encima de cierto umbral⁴⁴.

El parto pretérmino representa no sólo un problema obstétrico, sino un problema de salud pública, ya que contribuye hasta en el 70% de la mortalidad perinatal a nivel mundial y produce una elevada morbilidad neonatal, tanto inmediata como a largo plazo, manifestada sobre todo por secuelas neurológicas que repercuten en la vida futura del neonato, de la madre, de las familias y de la sociedad.

Los gastos que se requieren de manera global para atender las consecuencias del parto pretérmino, son de gran trascendencia tanto para las familias, la sociedad, las instituciones y los gobiernos.

A pesar del aspecto multifactorial de las causas del parto pretérmino, se han identificado varios factores de riesgo que de alguna forma se han asociado al parto prematuro sin resultados estadísticas contundentes. Sin embargo, esto representa la oportunidad de continuar estudiándolos con el propósito de identificar a aquellos que nos permitan predecir con mayor certeza, los casos que tendrán una interrupción prematura de la gestación.

Es imperante conocer los factores de riesgo y métodos diagnósticos actuales, que permitan identificar de manera oportuna, a las pacientes con riesgo de parto pretérmino en nuestra población, ya que por las características del mismo, el porcentaje de pacientes representa alrededor de la tercera parte de la atención obstétrica.

La importancia de este estudio, estriba en la atención de un problema muy frecuente en nuestro medio que ocasiona altos costos y saturación de las unidades de terapia intensiva neonatales, con un alto índice de morbilidad y mortalidad neonatal.

Por lo anterior, es importante identificar a los factores predictivos existentes en las pacientes que culminaron su embarazo mediante un parto pretérmino, su diagnóstico oportuno y el mejor manejo disponible para tratar de disminuir este problema de salud pública, cuya incidencia no se ha logrado modificar en mucho tiempo.

La relación entre la Proteína C reactiva y parto pretérmino ha sido analizada y corroborada en más de una ocasión, siendo de gran importancia el delimitar los niveles a partir de los cuales, la proteína C reactiva puede predecir un parto pretérmino desde etapas tempranas del embarazo; pudiendo así realizar intervenciones preventivas y de vigilancia durante el control prenatal, reduciendo así la incidencia de este problema.

4.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Niveles elevados ($\geq 4\text{mg/L}$) de la proteína C reactiva en el segundo trimestre del embarazo predicen el parto pretérmino?

5.

HIPÓTESIS

Niveles elevados de proteína C reactiva ($\geq 4\text{mg/L}$) durante el segundo trimestre del embarazo predicen el parto pretérmino.

6.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si niveles elevados de proteína C reactiva durante el segundo trimestre del embarazo se asocian con parto pretérmino.

Objetivos particulares

1. Conocer las características demográficas, gineco-obstétricas y antecedentes de riesgo para amenaza de parto pretérmino.
2. Cuantificar el nivel de proteína C reactiva en suero en las pacientes que se encuentren cursando el segundo trimestre del embarazo.
3. Determinar puntos de corte apropiados de proteína C reactiva con la mejor área bajo la curva para predecir el parto pretérmino.
4. Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para parto pretérmino según diferentes puntos de corte.

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, prospectivo.

Universo de estudio

Mujeres mayores de 18 años que se encontraban en el segundo trimestre de embarazo, y acudieron a consulta de control prenatal al Hospital Juárez de México durante el periodo de estudio.

Periodo del estudio

01 de Julio el 2016 al 30 de Junio del 2017.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó con la fórmula que se presenta a continuación, con una sensibilidad y especificidad esperadas de 75%, con un intervalo de confianza de 95% y un margen de error de 10%:

$$n = \frac{Z^2 p \cdot q}{e^2}$$

Donde,

n= tamaño de muestra

Z²= Valor de Z a alfa 0.05= 1.96

p= Sensibilidad y especificidad esperada= 75%

q=100-p

n= 72 pacientes

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años.
- Embarazadas cursando el segundo trimestre (14-27.6 semanas de gestación)
- Control prenatal en Hospital Juárez de México
- Aceptación para participar en el estudio mediante firma de consentimiento informado

Criterios de no inclusión

- Pacientes con información incompleta.
- Diabetes gestacional o crónica
- Estados hipertensivos asociados al embarazo
- Patologías reumatológicas
- Embarazo múltiple
- Neoplasias
- Otras condiciones que pongan en riesgo la vida de la madre

Criterios de eliminación

- Pacientes que decidan salir del estudio, por medio de la carta revocación del consentimiento informado
- Parto pretérmino inducido por indicación médica
- Que no continúen el control prenatal en el Hospital Juárez de México

Descripción del estudio

Se invitó a participar a las pacientes mayores de 18 años que se encontraban en el segundo trimestre de embarazo y cumplieron con los criterios de selección, mediante una carta de consentimiento informado que debieron firmar previamente al iniciar el proceso.

Se tomó una muestra de sangre periférica en tubo rojo para cuantificar proteína C reactiva. Se les dio seguimiento hasta la resolución de su embarazo calculando la edad gestacional del producto por Capurro.

Además, se obtuvo la siguiente información de las pacientes:

- Sociodemográficas (edad, género).
- Antecedentes gineco-obstétricos (gestas, paras, cesáreas, abortos).
- Historia previa de dos o mas abortos inducidos, de abortos espontáneos, de óbitos, incompetencia cervical y anomalías uterinas.

Tras la captura de los datos, se realizó el análisis estadístico en SPSS 22 y se presentaron los resultados en forma de tesis.

Clasificación de variables

Variables dependientes

Parto pretérmino

Variables independientes

Proteína C reactiva

Variables intervinientes

Edad

Gestas
 Paras
 Cesaréas
 Abortos
 Antecedentes de parto pretermino
 Historia de dos o más abortos inducidos
 Historia previa de abortos espontáneos
 Historia previa de óbitos
 Incompetencia cervical
 Anormalidades uterinas
 Edad gestacional al nacimiento

Definición de las variables de estudio

A continuación, se definen las variables de estudio.

Variable	Definición	Categoría	Tipo de Variable	A. Estadístico
Independiente				
Proteína C reactiva	Niveles séricos de la proteína C reactiva en el segundo trimestre del embarazo	mg/L	Cuantitativa continua	Media, desviación estándar
Proteína C reactiva elevada	Cifras de proteína C reactiva en suero superiores a 4mg/L durante el segundo trimestre del embarazo	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo
Dependiente				

Parto pre-termino	Resolución del embarazo antes de las 37 semanas.	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Asociadas				
Edad	Tiempo de vida de la paciente desde el nacimiento hasta la valoración clínica	Años	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Gestas	Número de embarazos de la paciente	Número	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Paras	Número total de partos previos de la paciente	Número	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Cesárea	Número total de cesáreas previas de la paciente.	Número	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Abortos	Número total de interrupciones de embarazos antes de las 20 semanas de gestación	Número	Cuantitativa discreta	Media, desviación estándar
Antecedentes de parto pre termino	Resolución de embarazo antes de las 37 semanas de gestación	Número	Cualitativa nominal	Frecuencias y porcentajes
Historia de dos o más abortos inducido	Antecedentes de dos o más abortos inducidos	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Historia previa de abortos espontáneos	Antecedentes de pérdida del producto antes de las 20 sdg	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Historia previa de óbitos	Antecedentes de productos nacidos muertos	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes

Incompetencia cervical	Dilatación progresiva del cuello uterino en ausencia de contracciones uterinas	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes
Anormalidades uterinas estructurales	Alteraciones morfológicas del útero asociadas a parto pretérmino como el útero unicornne, didelfo o bicorne.	Si No	Cualitativa nominal	Frecuencias, porcentajes

8. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos, en el cual se realizó el análisis estadístico descriptivo e inferencial.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizó la media, la desviación estándar y el rango.

Para determinar la normalidad de las variables cuantitativas se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov- El análisis inferencial se realizó con X^2 para variables cualitativas y t de Student o U de Mann-Whitney (según distribución de los datos) para comparar variables cuantitativas entre pacientes con y sin parto pre-término. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de proteína C reactiva para parto pretérmino con diferentes puntos de corte. Para ello se utilizaron curvas ROC y tablas de 2x2.

Se consideró significativa una $p < 0.05$. Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

9.

RECURSOS

Recursos materiales

- Se requirió de impresora, hojas, copias, lápices, borradores y carpetas.

Recursos humanos

- Dra. Nayely Cruz García. Residente de Ginecología y Obstetricia

Recursos financieros

La papelería fue proporcionada por los investigadores y no se requirió inversión financiera adicional por parte de la institución, ya que se emplearon los recursos con los que se cuenta actualmente.

El costo del nivel de proteína C reactiva en sangre fue cubierto por la paciente.

Factibilidad

Este estudio se pudo llevar a cabo porque se tuvo el acceso a pacientes en volumen suficiente, se requirió de inversión mínima, y se tuvo la capacidad técnica para llevarlo a cabo.

Este trabajo de investigación se llevó a cabo de acuerdo al marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como **con riesgo menor al mínimo**.

También, el estudio se apegó a los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Río de Janeiro (2014).

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación al Comité Local de Bioética e Investigación.

Se hizo uso correcto de los datos y se mantuvo absoluta confidencialidad de los mismos. Se requirió de firma de carta de consentimiento informado para participar en el estudio.

11.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

La muestra de sangre para medir el nivel de proteína C reactiva en sangre fue tomado en conjunto con el resto de estudios prenatales de rutina, por lo que no ameritó una toma de muestra adicional.

Como consecuencia de la venopunción para obtener la muestra sanguínea, se pudo presentar dolor o equimosis en la región. Entre los riesgos menos frecuentes se encuentran: hemorragia en el sitio de punción, síncope, mareo, hematoma, infección, múltiples punciones.

12.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

A continuación se presenta el cronograma de actividades.

Cronograma de actividades															
	Enero 2017			Febrero 2017			Marzo 2017			Abril 2017			Mayo 2017		
1.- Búsqueda bibliográfica	R	R	R												
2.- Diseño del protocolo				R	R	R									
3.- Aprobación del protocolo							R	R	R						
4.- Ejecución del protocolo y recolección de datos										R	R	R			
5.- Análisis de datos y elaboración de tesis													R	R	R

R= Realizado

13.1 Características demográficas y gineco-obstétricas de las pacientes

En el presente estudio se incluyeron un total de 88 pacientes femeninas que cursaban el segundo trimestre de gestación de edad promedio 26.2 ± 6.2 años. De las 88 pacientes, el 22.7% ($n=20$) presentaron parto pretérmino (PP).

La edad promedio en pacientes con parto pretérmino (PP) fue 27.6 ± 7.8 años y en pacientes con embarazo a término fue 25.8 ± 5.7 años ($p=0.251$, t de muestras independientes). Se comparó el promedio de gestas, partos, abortos y cesáreas entre las pacientes con y sin PP. No se observaron diferencias significativas entre grupos en las características gineco-obstétricas (Figura 1).

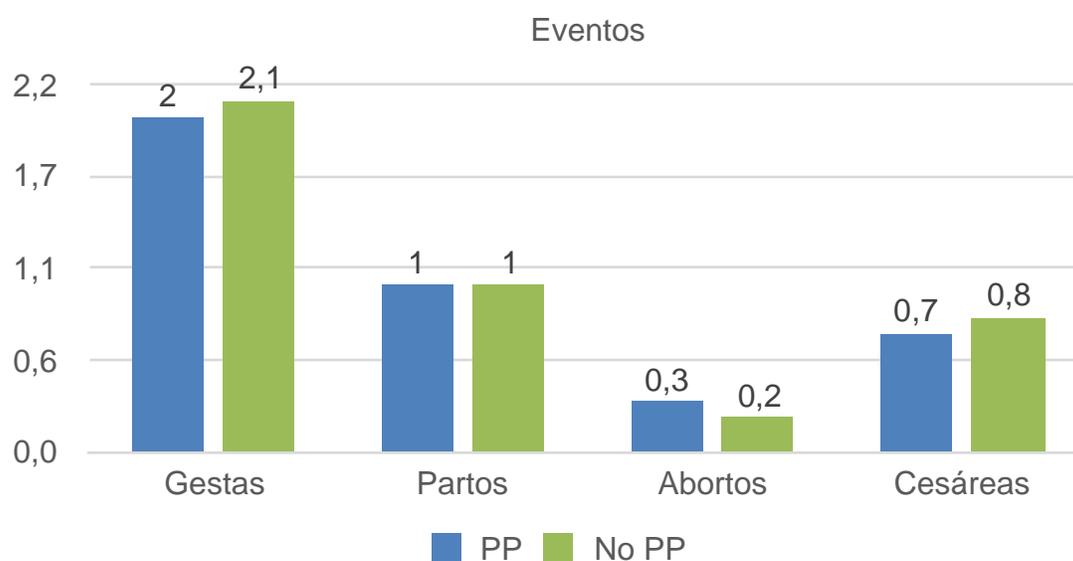


Figura 1. Comparación de características gineco-obstétricas entre pacientes con y sin parto pretérmino.

13.2 Antecedentes de riesgo para PP

Se comparó entre grupos la frecuencia de antecedentes de riesgo para PP, encontrando que las pacientes con PP tuvieron mayor frecuencia de antecedente

de PP (25.0%) e historia de incompetencia cervical (10.0%) que los pacientes con parto a término (1.5 y 0.0%, respectivamente; $p=0.002$ y 0.008 , *exacta de Fisher*).

Tabla 1. Antecedentes de riesgo para PP.			
<i>Característica</i>	<i>Grupo PP n(%)</i>	<i>Grupo parto a término n(%)</i>	<i>Valor de p*</i>
Antecedentes de parto pretérmino	5 (25.0)	1 (1.5)	0.002
Historia de dos o más abortos inducidos	1 (5.0)	2 (2.9)	0.543
Historia previa de abortos espontáneos	3 (15.0)	11 (16.2)	1.000
Historia previa de óbitos	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Historia de incompetencia cervical	2 (10.0)	0(0.0)	0.008
Anormalidades uterinas estructurales	0 (0.0)	0 (0.0)	1.000
Infección de vías urinarias	5(25.0)	14 (20.6)	0.759

* X^2 o *exacta de Fisher* (cuando la $n < 5$).

13.3 Niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) en segundo trimestre

Se cuantificaron los niveles séricos de PCR en el 2º trimestre, encontrando un promedio en el grupo PP de 1.3 ± 1.5 mg/L en el grupo de parto a término de 0.7 ± 0.5 mg/L ($p= 0.078$, U de Mann-Whitney).

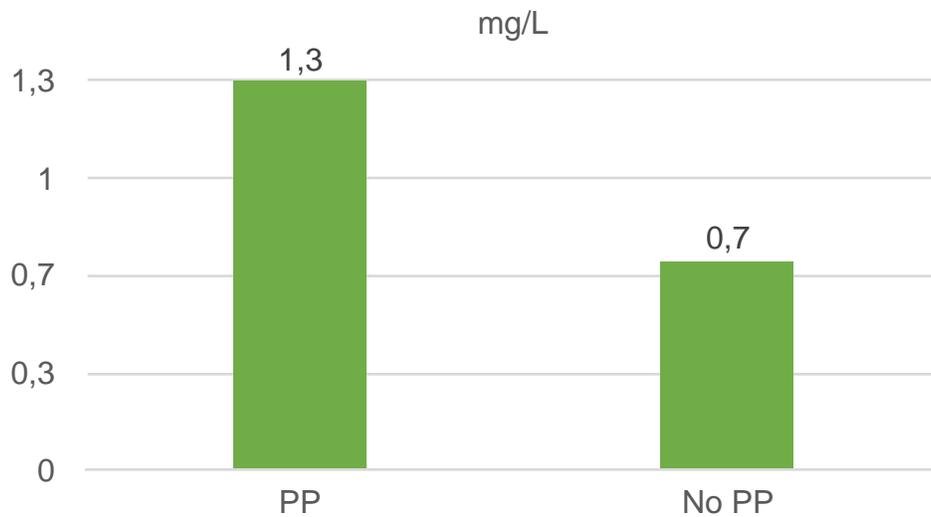


Figura 2. Comparación de las concentraciones séricas de PCR entre pacientes con PP y parto a término ($p=0.078$, U de Mann-Whitney).

13.4 Análisis ROC (José Rafael Villafán Bernal)

Se realizó una curva ROC para determinar la utilidad de la PCR para predecir la PP, encontrando un área bajo la curva (AUC) de 0.630, con un valor de $p=0.078$ (no significativo; IC95% 0.476-0.784). El punto de corte con la mejor sensibilidad y especificidad fue 0.5735 mg/L con sensibilidad de 65.0% y especificidad de 65.9%. Incrementando el punto de corte se disminuye la sensibilidad y se aumenta la especificidad; por ejemplo, a niveles de PCR >1.00 la sensibilidad es de 45%, con una especificidad de 89.7%. Pero si se disminuye el punto de corte se aumenta la sensibilidad y se disminuye la especificidad; por ejemplo, a un punto de corte de 0.415 la sensibilidad es de 75% y la especificidad de 39.7% (Tabla 2).

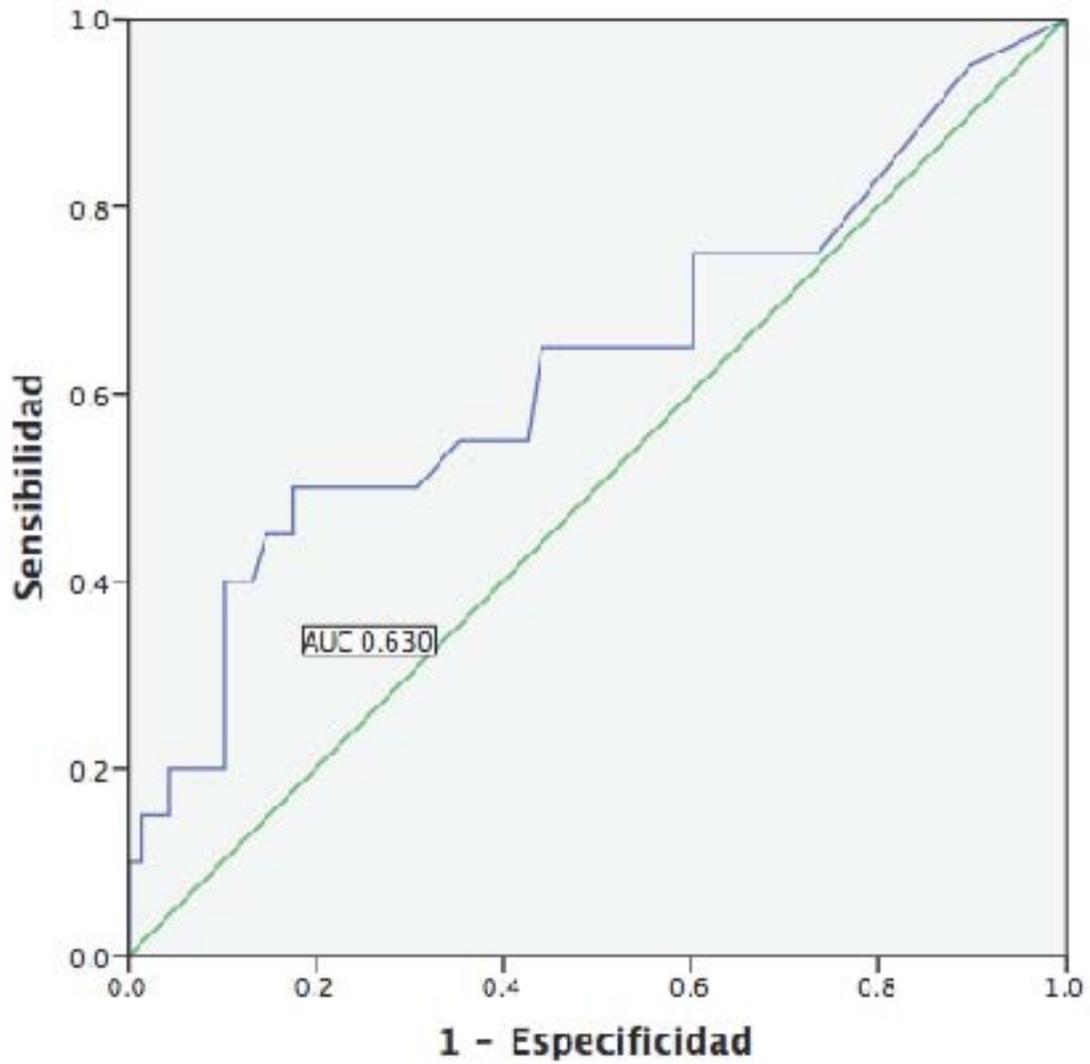


Figura 3. Área bajo la curva (AUC) de PCR para predecir PP.

Tabla 2. Coordenadas de la curva ROC con todos los puntos de corte posibles para PCR y sus respectivas sensibilidades y 1-Especificidad.

PCR (mg/L)	Sensibilidad	1 Especificidad	PCR (mg/L)	Sensibilidad	1 Especificidad
-0.684	1	1	0.7605	0.5	0.309
0.323	0.95	0.897	0.766	0.5	0.265
0.3305	0.75	0.735	0.7715	0.5	0.235
0.3425	0.75	0.721	0.8415	0.5	0.206
0.3595	0.75	0.691	0.913	0.5	0.191
0.369	0.75	0.676	0.922	0.5	0.176
0.374	0.75	0.662	0.938	0.45	0.176
0.379	0.75	0.647	0.9595	0.45	0.162
0.384	0.75	0.632	1.0005	0.45	0.147
0.3955	0.75	0.618	1.035	0.4	0.132
0.415	0.75	0.603	1.055	0.4	0.118
0.4275	0.7	0.603	1.075	0.4	0.103
0.451	0.65	0.603	1.085	0.35	0.103
0.4935	0.65	0.588	1.11	0.3	0.103
0.518	0.65	0.574	1.15	0.2	0.103
0.5305	0.65	0.529	1.205	0.2	0.074
0.549	0.65	0.515	1.33	0.2	0.059
0.5585	0.65	0.485	1.595	0.2	0.044
0.563	0.65	0.456	1.835	0.15	0.044
0.5735	0.65	0.441	1.915	0.15	0.029
0.6295	0.55	0.426	1.945	0.15	0.015
0.6815	0.55	0.412	2.98	0.1	0.015
0.719	0.55	0.382	4.396	0.1	0
0.756	0.55	0.353	5.391	0.05	0
			6.99	0	0

Valores Predictivos Positivos y Negativos para puntos de corte seleccionados

Con tablas de 2x2, se calcularon los valores predictivos positivos y negativos para los puntos de corte seleccionados (ver puntos de corte sombreados de la Tabla 2). Para el punto de corte 0.41 el valor predictivo positivo (VPP) fue de 19.6% y el valor predictivo negativo (VPN) fue 71.9%.

Para un punto de corte de 0.57 el VPP y VPN fue 20.9% y 75.6%, respectivamente. Para un punto de corte de 1.0 el VPP fue 15.8% y el VPN 75.4%. Para los puntos de corte 2.98 y 4.0 se presentan los VPP y VPN en la Tabla 3.

Tabla 3. Valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) de diferentes puntos de corte de PCR para predicción de PP.

<i>PCR mg/L</i>	<i>n</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
>0.41	56	19.6	71.9
>0.57	43	20.9	75.6
>1.00	19	15.8	75.4
>2.98	3*	33.3	77.6
>4.00	2*	50.0	77.9

* Los casos (n) con valores por arriba del punto de corte son muy pocos, lo que le quita confiabilidad a los VPP y VPN.

En el presente estudio se determinó si los niveles séricos de PCR durante el segundo trimestre del embarazo se asociaban con parto pretérmino (PP). Sin embargo, solo se encontró una tendencia a mayores niveles de PCR en pacientes con PP ($p=0.078$).

Al realizar la curva ROC esta fue apenas de 0.63, con un p no significativa ($p=0.078$) lo que significa que la proteína C reactiva no es un buen predictor de parto pretérmino. Además, el punto de corte con mejor S y E fue 0.57 mg/L (con valores de S y E cercanos al 65%); sin embargo, este punto de corte es muy distante a los 4 mg/L que inicialmente se plantearon como el punto de corte más apropiado con base en el estudio de Grgic y Skokic, quienes encontraron que las pacientes con PP idiopático tenían valores superiores a 4 mg/L de PCR.³⁹

Es posible que debido a estas diferencias en los criterios de selección entre nuestro estudio y el de Grgic y Skokic, encontramos que la PCR en el segundo trimestre de embarazo no es un buen predictor de PP. Es decir, en el presente estudio se incluyeron pacientes con antecedente de PP, historia de incompetencia cervical y con antecedente de infección de vía urinarias durante el embarazo.³⁹

Por lo que, en pacientes en las que no se descartaron causas probables de PP la PCR no parece tener valor para la predicción de PP. Aún más, de acuerdo con los estudios de Sorokin y de Lohsoonthorn los niveles de PCR en el tercer trimestre se relacionan mejor con el PP que los niveles de PCR en el primero o segundo trimestre, por lo que esta podría ser una explicación de la falta de asociación significativa que encontramos entre PCR y PP.³⁸

Aunque Petit y Terán encontraron relación entre niveles de PCR muy elevados (>8 mg/L) al principio del segundo trimestre y el PP, ninguna de las pacientes que incluimos tuvo niveles séricos de PCR superiores a 8 mg/L y solamente dos

tuvieron concentraciones séricas superiores a 4 mg/L. Lo que no se especifica en el estudio de Petit y Terán es si en su estudio fueron excluidos pacientes con condiciones conocidas que incrementan los niveles de PCR y se asocian independientemente con PP, ya que la PCR es una proteína de fase aguda que se incrementa en respuesta a daño tisular, infecciones y procesos inflamatorios.³⁶⁻³⁷

Aún más, dado que la vida media en plasma de la PCR reactiva es relativamente corta (aproximadamente de 20 horas), es complicado que las pacientes mantengan niveles constantemente elevados desde el segundo trimestre hasta al final de la gestación si no existe alguna condición infecciosa o inflamatoria de base. Por lo que, es más plausible que los niveles de PCR en el tercer trimestre sean predictores de PP que los niveles en el segundo trimestre.

Aún más, otros estudios han planteado que los niveles de la PCR en líquido amniótico pero no en plasma son los que se asocian más fuertemente a parto pretérmino en mujeres asintomáticas.

Con base en nuestros hallazgos y lo reportado en la literatura, son más bien los niveles séricos y/o en líquido amniótico en el tercer trimestre los que se asocian a PP, pero no en el segundo trimestre. Aún más, sería fundamental incluir una muestra de pacientes mayor y con niveles aún más elevados de PCR para poder determinar de forma más precisa puntos de corte de PCR apropiados para la predicción de PP, pero de preferencia a principios del tercer trimestre (entre las 28 y 30 semanas). También sería importante, con un tamaño de muestra aún mayor separar a las pacientes sin factores de riesgo conocidos de aquellas con factores de riesgo conocidos para PP, para estratificar mejor el riesgo.

Los niveles de proteína C reactiva en suero durante el segundo trimestre del embarazo no se asocian con parto pretérmino, ya que tienen un pobre valor del área bajo la curva en el análisis ROC y una p no significativa.

Pocas pacientes tuvieron niveles elevados de PCR; solo 2 pacientes tuvieron valores superiores a 4 mg/L.

La mejor sensibilidad y especificidad se encontraron con valores de PCR >0.57 mg/L, pero su VPP es pobre a ese punto de corte.

Sería ideal la realización de futuros estudios con un mayor tamaño de muestra en pacientes que se encuentren a principios del tercer trimestre y donde se estratifiquen en aquellos con y sin factores de riesgo de PP.

1. Catálogo maestro de guías de práctica clínica IMSS-063-08, Guía de práctica clínica: Diagnóstico y manejo del parto pretérmino.
2. García Alonso López Ángel, Rosales Ortiz Sergio, Jiménez Solís Guillermo. (2008) Diagnóstico y manejo del parto pretérmino. Colegio mexicano de especialistas en ginecología y obstetricia.
3. Hannah H Chang, Jim Larson, Hannah Blencowe. (2013). Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. www.thelancet.com, Vol 381 January 19
4. Protocols de medicina fetal i perinatal. Hospital Clínic- Hospital Sant Joan de Déu- Universitat de Barcelona
5. Julian N, Errol R. 2011. Preterm birth: Risk factors and interventions for risk reduction. Uptodate
6. Esplin MS, O'Brien E, Fraser A, et al. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2008;112:516
7. Shah PS, Zao J, Knowledge Synthesis Group of Determinants of preterm/LBW births. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG* 2009;116:1425
8. Srinivasjois RM, Shah S, Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm / LBW Births. Biracial couples and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Sacnd* 2012;91:1134
9. Koike T, Minakami H, Kosuge S, et al. Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. *J Obstet Gynaecol Res* 1999; 25:309

10. Smith GC, Wood AM, Pell JP. Sudden Infant death syndrome and complications in other pregnancies. *Lancet* 2005; 366:2107
11. Weiss G, Goldsmith LT, Sachdev R, et al. Elevated first-trimester serum relaxin concentrations in pregnant women following ovarian stimulation predict prematurity risk and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1993; 82:821
12. Lockwood CJ, Kayisli UA, Stocco C, et al. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Pathol* 2005; 167: 1443
13. Salafia CM, Vogel CA, Vintzileos AM, et al. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:934
14. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008; 38 Suppl 2:50
15. Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta-analysis. *J Periodontol* 2005; 76:161
16. Nygren P, Fu R, Freeman M, et al. Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 148:220
17. Mozurkewich EL, Luke B, Avni M, Wolf FM. Working conditions and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2000; 95:623
18. Saurel-Cubizolles MJ, Zeitlin J, Lelong N, et al. Employment, working conditions, and preterm birth: results from the Europop case-control survey. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58:395
19. Di Mascio D, Magro-Malosso ER, Saccone G, et al. Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:561

20. Ney JA, Dooley SL, Keith LG, et al. The prevalence of substance abuse in patients with suspected preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1562
21. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, et al. Corticotropin releasing hormone and related pituitary adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med* 1996;24:243
22. Charles J Lockwood. (2016). Pathogenesis in spontaneous preterm birth. Uptodate
23. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Human Reproduction* 2009;24:146
24. Kelly R, Holzman C. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *American Journal of Epidemiology* 2009;170:148.
25. Mc Lean M, Bisits A. Predicting risk of preterm delivery by second trimester measurement of maternal plasma corticotropin releasing hormone and alpha fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:207
26. Mc Gregor JA, Jackson GM. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1337
27. Pierce BT, Pierce LM, Wagner RK, et al. Hypoperfusion causes increased production of interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in the isolated, dually perfused placental cotyledon. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:863
28. Harger JH, Hsing AW. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:130
29. Salafia CM, López-Zeno JA, et al. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1065

30. Strobino B, Pantel-Silverman J. Gestational vaginal bleeding and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1989;129:806
31. Lam H, Hamar B, Rosen T, et al. Thrombin effects on endometrial stromal cell levels of matrix metalloproteinase-3 may provide a link between bleeding and rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:S3
32. Norwitz ER, Snegovskikh V, Schatz F, et al. Progesterone inhibits and thrombin stimulates the plasminogen activator/inhibitor system in term decidua stromal cells: implications for parturition. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:382.e1
33. Sooranna SR, Engineer N, Loudon JA, et al. The mitogen-activated protein kinase dependent expression of prostaglandin H synthase-2 and interleukin-8 messenger ribonucleic acid by myometrial cells: the differential effect of stretch and interleukin-1(beta). *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3517
34. Owen J, Hankins G, Iams JD, et al. Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:375.e1
35. Warren JE, Nelson LM, Stoddard GJ, et al. Polymorphisms in the promoter region of the interleukin-10 gene in women with cervical insufficiency. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:372.e1
36. Montoreano Ricardo. La proteína C reactiva: de la infección a la predicción. *Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo.* Diciembre 2002. Vol. 6-3
37. Lohsoonthorn V, Qiu C. Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery. *Clin Biochem.* 2007; 40(5-6):330-5.
38. Sorokin Y. Maternal serum interleukin-6, C-reactive protein, and matrix metalloproteinase-9 concentrations as risk factors for preterm birth < 32 weeks and adverse neonatal outcomes. *Am J Perinatol* 2010 September;27(8):631-40.

39. Grgic G, Skokic F. C-reactive protein as a biochemical marker of idiopathic preterm delivery. *Med Arh.* 2010;64(3):132-4.
40. Petit R, Terán R. Proteína C reactiva sérica: asociación con parto pretérmino (TTR). Caracas. 31 oct. 1997
41. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews W. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1500-7.
42. Wei SQ, Fraser W. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2010;116(2 Pt 1): 393-401.
43. Kramer MS, Kahn SR, Platt RW. Mid-trimester maternal plasma cytokines and CRP as predictors of spontaneous preterm birth. *Cytokine.* 2010;49(1):10-4.
44. Pitiphat W, Gillman MW. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2005;162(11):1108-13.

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO****Título del protocolo:**

PROTEINA C REACTIVA EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO COMO PREDICTOR DE PARTO PRETÉRMINO EN PACIENTES DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DEL PERIODO DEL 01 JUNIO 2016 AL 30 JULIO 2017

Investigador principal:

PATRICIA VILLANUEVA OCAMPO

Teléfono: 5518497862

Dirección: AV. INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL NO 5160, COL. MAGDALENA DE LAS SALINAS, DELEG. GUSTAVO A. MADERO, C.P. 07760

Sede y servicio donde se realizará el estudio: HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO. SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El parto prematuro es un problema de salud, ya que trae complicaciones importantes para el bebe, tales como inmadurez pulmonar e incapacidad para respirar por si mismo, inmadurez del sistema nervioso con posibilidad de hemorragia cerebral durante el parto, ceguera e incluso muerte. La predicción de este evento ayuda a tomar medidas preventivas durante el control del embarazo.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

- Determinar la relación entre la proteína c reactiva durante el embarazo y la posibilidad de parto prematuro
- Establecer el nivel de proteína c reactiva a partir del cual aumenta el riesgo de parto prematuro
- Determinar el riesgo de las pacientes a tener un parto prematuro desde el segundo trimestre del embarazo

3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que niveles elevados de proteína c reactiva se relacionan con la presentación de parto prematuro

Con este estudio se conocerá de manera clara si existe una relación entre la proteína c reactiva y el riesgo de parto prematuro, así como los niveles a partir de los cuales aumenta dicho riesgo. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido, pudiendo predecir si presentarán parto prematuro desde el segundo trimestre del embarazo, con lo que se podrán tomar medidas preventivas, así como mayor vigilancia durante el control prenatal.

4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, así mismo se le tomará una muestra de sangre para medir el nivel de proteína c reactiva presente durante el segundo trimestre del embarazo, siendo necesaria una única toma.

5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica la toma de una muestra de sangre venosa por medio de punción. Posterior a la toma de muestra, se puede presentar dolor en la región o se puede llegar a formar un moretón.

La segunda parte del estudio consta en la vigilancia del embarazo hasta su finalización.

Entre los riesgos menos frecuentes se encuentran: Sangrado excesivo, desmayo o sensación de mareo, hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel), infección, múltiples punciones para localizar las venas.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

6. ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No recibirá pago por su participación.

El costo del estudio a realizar (Nivel de proteína C reactiva en sangre) será cubierto por la paciente.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dr. José María Tovar Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo 1 Fecha (parentesco)

Testigo 2 Fecha (parentesco)

He explicado a la Sra. _____ la

naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha